

2-アセチル-5-メトキシフェノキシ酢酸エチルと塩基の反応：溶媒と塩基の効果

著者	鈴木 常夫
雑誌名	日本歯科大学紀要．一般教育系
巻	20
ページ	59-63
発行年	1991-03-20
URL	http://doi.org/10.14983/00000380



2-アセチル-5-メトキシフェノキシ酢酸エチルと 塩基の反応

—溶媒と塩基の効果—

The Reaction of Ethyl 2-Acetyl-5-methoxyphenoxyacetate
with Some Bases in Various Solvents

新潟歯学部 鈴木 常 夫

Tsuneo SUZUKI: The Nippon Dental University, School of Dentistry at Niigata,
Hamaura-cho, Niigata 951, JAPAN

(1990年11月28日 受理)

1 緒 論

2-アセチルフェノキシ酢酸エチル類は塩基と反応し、3-メチルベンゾフラン類と2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-3,5-ジオンを生成する事が知られています¹⁾。前報でフランとオキセピンの生成を研究する為に2-アセチル-5-メトキシフェノキシ酢酸エチルを用いて、塩基の濃度、反応温度、反応時間の効果について調べ、ベンゾフランがベンゾオキセピンより生成し易い事、又2,3-ジヒドロベンゾフランカルボン酸カリウム **8** が6-メトキシ-3-メチルベンゾフラン (**3**) の前駆体である事を報告しました²⁾。本研究では更に塩基や溶媒の種類を変えて反応を行い、ベンゾフラン類とベンゾオキセピンの生成に対するそれらの効果について考察しました。

2 実 験

2-アセチル-5-メトキシフェノキシ酢酸エチル (**1**) は文献既知の方法で合成した³⁾。乾燥ジオキサンは Fieser の方法で調製した⁴⁾。t-ブチルアルコールは Cocivera の方法で調製

した⁵⁾。テトラヒドロフラン (THF) は金属ナトリウムで乾燥した。ジメチルスルホキシド (DMSO) とジメチルホルムアミド (DMF) は各々水素化カルシウムで乾燥しそのまま用いた。メタノールとエタノールはモレキュラシーブス 4A で乾燥しそのまま用いた。

エステル 1 (300 mg, 1.19 mmol) を水酸化カリウム (67 mg, 1.19 mmol) と無水ジオキサン中 60°C で 6 時間反応させた。反応混合物は前報の方法 B に従って処理し化合物 2-7 を単離した²⁾。他の塩基 (NaOH, *t*-BuOK, EtONa, NaH, NaNH₂) との反応

Table 1. The Reaction of Ester 1 with Some Bases in Dry Dioxane^{a)}

Entry	Base	Recovery of 1/%	Yield of Products/%						Ratio of BF and BO ^{c)}	Total Yield of BF and BO ^{c)} /%
			2	3	4	5 ^{b)}	6	7 ^{b)}		
1	KOH	1	19	44	3	2	25	2	73 : 27	93
2	NaOH	13	12	6	<1	2	21	30	50 : 50	42
3	<i>t</i> -BuOK	trace	6	42	11	3	25	3	71 : 29	87
4	EtONa	5	41	19	<1	4	15	8	81 : 19	80
5	NaH	0	53	15	6	1	16	0	82 : 18	91
6	NaNH ₂	2	55	9	1	3	8	2	89 : 11	76
7	NaH ^{d)}	0	0	11	66	<1	19	trace	80 : 20	97
8	NaNH ₂ ^{d)}	7	0	17	49	trace	4	5	94 : 6	70

a) Ester 1 was stirred with one equivalent of some bases in dry dioxane at 60 °C for 6 h. A reaction mixture was worked up by the method B. b) Acids 5 and 7 were analyzed as the corresponding methyl esters. c) BF=Benzofurans, BO=Benzoepins d) A reaction was performed by the method A.

Table 2. The Reaction of Ester 1 with Potassium Hydroxide in Some Solvents^{a)}

Entry	Solvent	Recovery of 1/%	Yield of Products/%					Ratio of BF and BO ^{c)}	Total Yield of BF and BO ^{c)} /%
			3	4	5 ^{b)}	6	7 ^{b)}		
1	THF	3	38	15	0	26	6	67 : 33	79
2	Dioxane	trace	48	15	0	24	6	72 : 28	87
3	DMF	0	38	22	30	3	0	97 : 3	93
4	DMSO	0	33	23	28	6	0	93 : 7	90
5	Methanol	0	13	55 ^{d)}	2	2	15	97 : 3	72
6	Ethanol	0	16	32	6	2	26	96 : 4	56
7	<i>t</i> -Butyl alcohol	0	39	13	6	13	16	82 : 18	71

a) Ester 1 was stirred with potassium hydroxide in a 1 : 1 molar ratio at 60 °C for 6 h in dry solvents. A reaction mixture was worked up by the method A. b) Acids 5 and 7 were analyzed as the corresponding methyl esters. c) BF=Benzofurans, BO=Benzoepins d) The methyl ester of 5 was isolated instead of the corresponding ethyl ester 4 as a result of transesterification.

も同様に行い、前報の方法 A 又は方法 B に従って反応生成物を処理した²⁾。これらの結果は表 1 に示した。

7 種類の無水溶媒 (THF, Dioxane, DMF, DMSO, MeOH, EtOH, *t*-BuOH) 中エステル 1 と水酸化カリウムの反応も同様に行い、反応混合物は方法 A に従って処理した。これらの結果は、表 2 に示した。化合物 2, 3, 4, 6, と 5 と 7 のメチルエステルは文献既知の方法で合成した化合物と IR 及び ¹H NMR スペクトルを比較して同定した²⁾。

3 結果と考察

最初に塩基の効果を調べる為に、エステル 1 を無水ジオキサン中 6 種類の塩基とそれぞれモル比 1 : 1 で反応させた。反応混合物を方法 A 又は方法 B に従って処理し、ベンゾフラン類 2—5 とベンゾオキセピン 6 を得た。表 1 にそれらの結果を示した。Entry 2 (NaOH) でベンゾフラン類 2—5 とベンゾオキセピン 6 の生成比が 50 : 50 であった。Entry 1, 3, 4, 5 (KOH, *t*-BuOK, EtONa, NaH) で 82 : 18—71 : 29, そして Entry 6 (NaNH₂) で 89 : 11 であった。NaNH₂ を用いた時に 6 の生成比が一番小さくなり、塩基性が強くなるとベンゾフラン類が生成しやすくなる事が判った。次にベンゾフラン類の生成に対する塩基の効果を見ると、NaNH₂, NaH, EtONa の時に化合物 2 が 41—55 %, 化合物 3 が 19—9 % で各々得られた。一方, KOH と *t*-BuOK では 2 が 19 と 6 %, 3 が 44 と 42 % で各々生成した。NaOH では化合物 2 と 3 が 12 と 6 % で各々得られた。

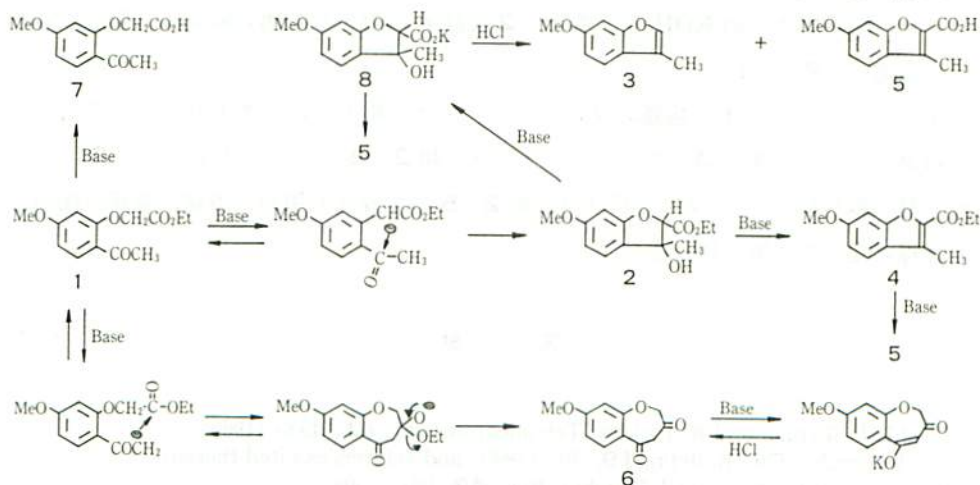


Figure 1 The reaction pathway for production of benzofurans 2—5, benzoxepin 6, and phenoxyacetic acid 7

この様にベンゾフラン類 **2—5** の生成は塩基の種類によって変化した。NaNH₂, NaH, EtONa の場合, これらの塩基は 2,3-ジヒドロ-2-ベンゾフランカルボン酸エチル **2** を加水分解してあまり **8** を与えない事が判った (Figure 1 参照)。一方 KOH と *t*-BuOK では **3** の生成が上述の塩基よりは大きく, この2つの塩基は **2** を加水分解し易い事が判った。Entry 7, 8 で反応混合物を酸処理する (方法 A) とエステル **4** が 66—49 % 生成した。この事から **2** は容易に酸で脱水し化合物 **4** を与える事が判った。

最後に溶媒の効果を調べる為にエステル **1** を8種類の無水溶媒中水酸化カリウムとモル比 1 : 1 で反応させた。反応混合物は方法 A に従って処理され化合物 **3—7** を得た。表 2 にそれらの結果をまとめた。非プロトン性溶媒を用いた所, THF と dioxane ではベンゾフラン類 **3—5** とベンゾオキセピン **6** の生成比は各々 67 : 33 と 72 : 28 であった。一方 DMF と DMSO では各々 97 : 3 と 93 : 7 であった。又, プロトン性溶媒を用いた所 *t*-ブチルアルコールではそれらの生成比は 82 : 18 であり, メタノールとエタノールでは各々 97 : 3 と 96 : 4 であった。極性の強い DMF, DMSO, MeOH, EtOH を用いるとベンゾフラン類が生成し易い事が判った。次にベンゾフラン類の生成に対する溶媒の効果を見ると Entry 1, 2 (THF, Dioxane) では **3** が 38—48 %, **4** が 15 % で各々得られた。Entry 3, 4 (DMF, DMSO) では **3** が 38—33 %, **4** が 22—23 %, **5** が 30—28 % で各々得られた。Entry 5, 6 (MeOH, EtOH) では **3** が 13—16 %, **4** が 55—32 %, **5** が 2—6 % で各々生成した。Entry 7 (*t*-BuOH) では **3**, **4**, **5** が各々 39, 13, 6 % で得られた。以上の様に溶媒の種類によってベンゾフラン類の収率が変化する事が判った。これはこれらの溶媒中での KOH のエステル **2** 又は **4** に対する加水分解反応, 脱水反応のし易さの違いと考えられる。

以上の様にエステル **1** と塩基の反応でベンゾフラン類とベンゾオキセピンの生成に対する塩基と溶媒の効果を調べた所, ベンゾフラン類 **2—5** がベンゾオキセピン **6** よりも生成し易い事が判った²⁾。又ベンゾフラン類 **2—5** の生成比も用いた溶媒, 塩基の種類により多様に変化する事が判った。

文 献

- 1) J.H.P. Tyman and R. Pickles, Tetrahedron Lett., **41**, 4933 (1966).
- 2) T. Suzuki, This Bulletin, **19**, 101 (1990) and references cited therein.
- 3) St. v. Kostanecki and J. Tamber, Ber., **42**, 901 (1909).
- 4) L.F. Fieser, "Experiments in Organic Chemistry," 3rd ed, D. C. Heath and Company, Boston (1955), P. 284.

-
- 5) M. Cocivera, J. Am. Chem. Soc., **88**, 672 (1966).